INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°66

BUSCA REALIZADA EM 7 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 17 ARTIGOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

REMDESIVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *CHINA*

Os autores realizaram busca sistemática nas bases PubMed, Embase e Registro Central de Ensaios Controlados da Cochrane para identificar ensaios clínicos randomizados (ECRs) com remdesivir para COVID-19. A qualidade dos estudos foi avaliada pelo sistema de pontuação Jadad. Após triagem e seleção, dois estudos foram incluídos na análise. De acordo com a escala de Jadad, os estudos foram de alta qualidade com escores de 5. Um total de 1.299 pacientes com COVID-19, alocados aleatoriamente em um grupo tratado com remdesivir (*n* = 699) ou grupo tratado com placebo (*n* = 600), foi incluído na análise. Entre os pacientes incluídos, a idade média foi superior a 50 anos e o número de homens excedeu o de mulheres. Primeiro, entre 1.075 pacientes com COVID-19, aqueles do grupo remdesivir apresentaram maior taxa de alta e menor mortalidade do que os pacientes do grupo placebo (50,43% *vs.* 45,29% e 8,18% *vs.* 12,70%, respectivamente). A análise combinada indicou que o remdesivir aumentou a taxa de alta (RR, 1,19 [IC 95%, 1,05–1,34]; p = 0,75, I^2 = 0,0%) e diminuiu a mortalidade (RR, 0,64 [IC 95%, 0,44–0,92]; p = 0,175, I^2 = 45,7%) em pacientes com COVID-19 em comparação com o placebo. Quanto à segurança, a análise sugeriu que o remdesivir diminuiu a ocorrência de eventos adversos graves (RR, 0,77 [IC 95%, 0,63–0,94]; p = 0,716, I^2 = 0,0%). Além disso, o remdesivir mostrou uma tendência a reduzir eventos adversos não graves, embora a tendência não tenha sido estatisticamente significativa (RR, 0,92 [IC 95%, 0,80–1,06]; p = 0,225, I^2 = 32,0%). No geral, esta análise demonstrou que o remdesivir aumentou significativamente a taxa de recuperação, diminuiu a mortalidade e diminuiu o risco de eventos adversos graves. Os autores destacam a eficácia e segurança do remdesivir no tratamento de COVID-19, que deve ser incorporado à terapia de rotina. Além disso, essa análise também sugere que são necessárias coortes maiores e ensaios clínicos randomizados para investigar mais minuciosamente a eficácia e a segurança do tratamento do remdesivir para o COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 12 de 16 critérios foram atendidos. São limitações do estudo não providenciar a lista de estudos excluídos; ter usado a ferramenta de Jadad para avaliar a qualidade de ECRs, e não uma ferramenta mais atual e robusta; não descrever o financiamento dos estudos individuais; e não investigar possível viés de publicação.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE \ *FRANÇA E SUÍÇA*

O objetivo desta revisão sistemática e dessa metanálise foi trazer uma nova visão geral e avaliar se a hidroxicloroquina (HCQ) poderia reduzir o risco de mortalidade por COVID-19 em pacientes hospitalizados. Para fazer a análise, apenas estudos de pacientes com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina (com ou sem azitromicina) em comparação com um grupo de tratamento padrão comparativo foram incluídos, além de estudos relatando tamanhos de efeito como razão de

possibilidades (OR), razão de risco (HR) e risco relativo (RR) para risco de mortalidade e o número de mortes por grupos. A busca inicial levou a 112 artigos, dos quais 16 preencheram os critérios de inclusão. Foram retidos 15 estudos para associação entre a HCQ e a sobrevida com COVID-19, incluindo 15.081 pacientes (8.072 pacientes no braço da HCQ e 7.009 pacientes no braço de atendimento padrão, e 1.578 mortes e 1.423 mortes, respectivamente). A HCQ não foi significativamente associada ao risco de mortalidade [Risco Relativo Agrupado RR = 0,82 (Intervalo de Confiança de 95%: 0,62–1,07, I^2 = 82), $p < 0{,}01$, $n = 15$] em pacientes hospitalizados, nem em associação à azitromicina [RR = 1,33 (IC 95%: 0,92-1,92), $I^2 = 75\%$, $p < 0{,}01$, $n = 6$], nem nas numerosas análises de subgrupos por desenho de estudo, mediana da população etária, estudos publicados (versus artigos não publicados), nível de risco de viés. No entanto, após fazer uma análise estratificada por continentes, os autores encontraram um risco significativamente menor de mortalidade associado à HCQ isolada, mas não à azitromicina entre estudos europeus [RR = 0,62 (IC 95%: 0,41-0,93, $n = 7$)] e asiáticos [RR = 0,36, IC95%: 0,18-0,73, $n = 1$)], com heterogeneidade detectada em todo o continente ($p = 0{,}003$). Os autores destacam que esses achados devem ser interpretados com cautela, pois vários estudos incluídos tiveram uma baixa qualidade de evidência, com um pequeno tamanho amostral, falta de ajuste de possíveis fatores de confusão ou em vieses de seleção e intervenção. Os autores concluem que a metanálise realizada por eles não suporta o uso de HCQ com ou sem azitromicina para reduzir a mortalidade por COVID-19 em pacientes hospitalizados. Resultados adicionais de ensaios clínicos randomizados maiores são necessários.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 14/16 critérios foram atendidos. Os autores não colocaram a lista dos artigos lidos e excluídos e não mencionaram a fonte de financiamento dos estudos analisados.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de uma revisão sistemática que teve como objetivo avaliar o risco de convulsões devido à terapia com cloroquina (CQ) ou hidroxicloroquina (HCQ) em pessoas com e sem epilepsia. Para tal, os autores selecionaram estudos do tipo relato de caso, série de casos e ensaios clínicos, que descreveram convulsão ou estado epilético devido ao uso de CQ ou HCQ. As buscas foram realizadas em 2 bases de dados, Pubmed (1970 a 27 de março de 2020) e Embase (1970 a 27 de março de 2020), com os termos cloroquina ou hidroxicloroquina e convulsão, epilepsia, convulsões ou status epilepticus. Para cada estudo selecionado, os autores classificaram as reação adversas causadas pela CQ ou HCQ relacionando-as com as doses utilizadas, o tempo de uso, a necessidade de interrupção do tratamento ou a falha inesperada da terapia. Os autores informaram que, dos 31 estudos selecionados nas bases de dados, apenas 11 foram considerados elegíveis para análise sistemática. Estudos pré-clínicos ou relatos de envenenamento por CQ ou HCQ, complicações cardiovasculares e neuropsiquiátricas foram excluídos. Para a CQ, os estudos elegíveis foram: um estudo prospectivo ($n = 109$ pacientes), duas séries de casos ($n = 6$) e seis relatos de casos, que incluíram a avaliação do risco de epilepsia, tanto em indivíduos

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

saudáveis, quanto em pacientes com doenças neurológicas e não neurológicas. Para a HCQ, houve um estudo observacional prospectivo (n = 631) e um relato de caso, que avaliaram o risco de convulsão em indivíduos com doença neurológica, incluindo a epilepsia. Como conclusão, segundo os autores, as evidências que avaliam uma ligação entre a CQ ou HCQ e convulsão são insuficientes para sugerir uma correlação significativa. Em outras palavras, não há evidências substanciais para sugerir que esses medicamentos possam aumentar o risco de convulsões.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 02/16 critérios foram atendidos. Três critérios não foram aplicados uma vez que não houve metanálise dos dados. São limitações desta revisão: as perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão não incluíram os componentes PICO; falta de registro prévio do protocolo utilizado para condução desta revisão; os autores descreveram parcialmente a estratégia de pesquisa bibliográfica utilizada; a seleção e extração dos estudos não foi feita em duplicata; não há lista de estudos excluídos, nem justificativas para possíveis exclusões; os autores não descreveram todos os estudos incluídos de forma semelhante, uma vez que, dos 11 estudos elegíveis, apenas 9 foram descritos; não houve avaliação do risco de viés dos estudos incluídos; as fontes de financiamento dos estudos incluídos não foram descritas; por fim, os autores não relataram fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização desta revisão.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ ÍNDIA

O presente estudo foi realizado para investigar a distribuição epidemiológica, manifestação clínica, comorbidades, estratégia de tratamento e índice de mortalidade de casos de COVID-19. Após a análise de prontuários, os dados clínicos de 522 pacientes hospitalizados confirmados em laboratório até 20 de abril de 2020 foram compilados e tabulados. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por RT-PCR. O desfecho primário do estudo foi uma medida composta que consistiu em negatividade da primeira amostra de COVID-19 ou morte do paciente. Do total,131 foram estratificados em grupos conforme a gravidade: (1) Grupo A para pacientes críticos tratados com lopinavir/ritonavir, (2) Grupo B para pacientes graves tratados com HCQ e Azitromicina, (3) Grupo C para pacientes levemente doentes tratados apenas com HCQ, (4) grupo D para pacientes assintomáticos tratados apenas com HCQ e (5) grupo E para pacientes assintomáticos sem tratamento definitivo proposto (contraindicação ou recusa de tratamento por parte do paciente). Para estudar o efeito da HCQ no prognóstico, pacientes positivos assintomáticos com COVID-19 foram subdivididos em duas categorias, com e sem HCQ, no Grupo D e no Grupo E considerados como caso e controle, respectivamente, para este estudo. Dos 522, a maioria era de adultos jovens com média de idade de 35,42 anos e do gênero masculino (60,91%). Do total, apenas 127 pacientes {24,32% (IC95% = 19,6 –26,9)} eram sintomáticos enquanto 395 pacientes restantes (75,68% (IC 95% = 73,0–80,2)} não apresentavam manifestações clínicas. Comorbidades estavam presentes em 13,98% dos pacientes, sendo as principais hipertensão (42,46%) seguida de diabetes mellitus (39,72%). O número de pacientes por grupos foi: 9 no Grupo A; 16 no Grupo B; 25 no Grupo C; 44 no Grupo D

e 37 no Grupo E. Entre eles, a porcentagem de pacientes recuperados foi 44,44%, 64,70%, 93,93%, 97,50% e 96,85%, respectivamente, com um tempo médio de recuperação de 16,1 dias, 14,3 dias, 10,1 dias, 5,4 dias, 7,6 dias, respectivamente. A diferença de porcentagem de pacientes recuperados nos dois grupos categorizados como caso e controle não foi estatisticamente significante. Quinze pacientes morreram até a análise dos dados, dentre os falecidos, 73,33% estavam acima de 50 anos, sendo a maioria homens (66,6%). Os autores concluem que a mortalidade foi maior na população de idade avançada, sexo masculino, pacientes sintomáticos e com comorbidades em comparação com outro grupo. O grupo de assintomáticos que usou HCQ teve negativação viral mais precocemente comparado ao grupo de assintomáticos sem medicação.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 4 de 11 critérios foram atendidos. Embora os autores tenham identificado que o tamanho amostral pequeno do estudo se deve ao acompanhamento incompleto, eles não identificaram outros fatores de confusão associados à metodologia retrospectiva. O tempo de acompanhamento não foi longo o suficiente para a ocorrência do desfecho de interesse. Não é possível saber quando os pacientes iniciaram as terapêuticas propostas, tampouco foi informado a posologia das mesmas. Não foi realizada análise estatística dos dados.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE \ *FRANÇA*

Estudo de coorte retrospectiva que avaliou a eficácia clínica da hidroxicloroquina oral (HCQ) com ou sem azitromicina (AZI) na prevenção da morte ou na ocorrência da alta hospitalar. Os dados foram coletados dos registros médico de 39 hospitais da França, de pacientes adultos que tiveram pelo menos um resultado positivo por PCR para SARS-CoV-2 entre o período 1 de fevereiro de 2020 a 6 de abril de 2020. O fim do período de acompanhamento foi definido como a data da morte, data da alta hospitalar, 28 dias após a admissão hospitalar; o que ocorresse primeiro. Os pacientes foram classificados em três grupos: 1) grupo que recebeu hidroxicloroquina em monoterapia (HCQ) (600 mg no dia 1, seguidos por 400 mg/dia por 9 dias); 2) grupo que recebeu hidroxicloroquina e azitromicina (HCQ/AZI, sendo que a dose de AZI foi de 500 mg no dia 1, seguido por 250 mg/dia, por 4 dias); 3) não recebeu hidroxicloroquina e nem azitromicina. O desfecho principal mensurado foi qualquer causa de morte dentro de 28 dias e como desfecho secundário foi a alta hospitalar. Foram incluídos no estudo um total de 4.642 pacientes (idade média: 66,1 ± 18; homens:2.738 (59%), 623 (13,4%) receberam apenas HCQ, 227 (5,9%) receberam HCQ mais AZI e 3.792 (81,7%) nem HCQ nem HCS mais AZI. As taxas de mortalidade em 28 dias diferiram estatisticamente entre os três grupos (número de óbitos: 111 (17,8%), 54 (23,8%) e 830 (21,9%) para os grupos 'HCQ', 'HCQ/AZI' e 'Nenhum medicamento', respectivamente; $p < 0,001$). Dos 4.642 pacientes, 777 (16,7%) foram transferidos para a UTI dentro de 24 horas após a internação, mais acentuadamente no grupo 'HCQ mais AZI' (27,3%; $p < 0,001$). As taxas de alta no dia 28 variaram significativamente entre os grupos, variando de 39,7% (nenhum medicamento) a 56,3% (somente HCQ; $p < 0,001$), com os períodos de internação correspondentes entre os pacientes que viveram em mediana 9,8 [IQR:6,9–17,6] (HCQ + AZI) a 10,9 [IQR:4,7–31,9] (nenhum medicamento; $p = 0,974$) e em média ± DP de 14,7 ± 12 (HCQ +

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

AZI) a 17,6 ± 15,7 (nenhum medicamento, $p < 0,001$). Após considerar aos fatores de confusão, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos 'HCQ' e 'Nenhum medicamento' para a mortalidade em 28 dias. Os autores sugerem, a partir de seus resultados, um possível risco maior de morte para pacientes que recebem HCQ combinado com AZI, quando comparado ao grupo de não uso. Além disso, observou-se taxas significativamente mais altas de alta hospitalar quando os pacientes foram tratados com HCQ.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 09/11 critérios foram atendidos. Algumas fragilidades observadas no estudo: embora os autores tenham descrito o tempo de acompanhamento de 28 dias, não descreveram se esse tempo foi suficiente para avaliação dos desfechos. As limitações apontadas pelos autores do estudo são: ausência de informações clínicas diretas sobre os regimes de dose e parâmetros respiratórios, incluindo a necessidade de oxigênio, ventilação não invasiva ou mecânica, que são potenciais fatores de confusão. Para lidar com tais fatores de confusão, usaram parâmetros biológicos já conhecidos para avaliar a gravidade da infecção por COVID-19, incluindo creatina, contagem de linfócitos e marcadores inflamatórios (dímero-D e proteína C-reativa), que são conhecidos e estão associados à gravidade da COVID-19. Além disso, a coleta de dados retrospectiva resguarda alto risco de viés. A interpretação dos resultados deve ser cautelosa diante do desenho observacional do estudo. Esse artigo não foi revisado por pares para a publicação. Um dos autores declara conflito de interesse com a Fischer Paykel, Baxter, Philips, Ferring e GSK.

HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, AZITROMICINA, AMOXICILINA, CEFTRIAXONA, TOCILIZUMABE, ESTEROIDES

COORTE \ ESPANHA

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 32 gestantes diagnosticadas com pneumonia por COVID-19. A idade média das pacientes foi de 32 (±7) anos, enquanto a idade mediana gestacional foi de 29 (IIQ 25 a 34) semanas. A tosse estava virtualmente presente em todas as pacientes, febre foi relatada em apenas 62,5% (20/32) dos casos, e fadiga e mialgias foram relatadas por quase metade das mulheres. No momento do diagnóstico de pneumonia por COVID-19, 78,1% (25/32) das pacientes apresentavam dispneia. Na radiografia de tórax inicial, a maioria das gestantes (78,1%) tinham infiltrados bilaterais. Os achados radiológicos mais comuns foram opacidades bilaterais em vidro fosco (46,9%), seguidas por infiltrados alveolares bilaterais ou unilaterais (40,6%). A monoterapia com hidroxicloroquina (HCQ) foi o regime terapêutico mais utilizado (68,8%). HCQ associada à lopinavir/ritonavir (Lop/r) foi usada em 25% dos casos. O tratamento com LPV/r teve que ser interrompido prematuramente em duas mulheres devido sintomas gastrointestinais graves. A maioria dos pacientes recebeu antibióticos (78,1%), principalmente azitromicina, amoxicilina-clavulanato e ceftriaxona. Nenhuma anormalidade eletrocardiográfica durante o curso das terapias foi observada. A terapia imunomoduladora foi administrada em 18,8% das gestantes que sofreram um rápido agravamento dos sintomas respiratórios. Cinco pacientes (15,6%) receberam tocilizumabe em uma mediana de 3 dias após a internação. No momento da redação do

artigo, 18,8% (6/32) das mulheres haviam dado à luz. Em três pacientes (9,4%), o parto foi considerado precipitado pela COVID-19 (todos partos cesáreos), com um caso de parto prematuro grave. Nenhum recém-nascido foi observado com COVID-19. Não houveram mortes no presente estudo e todas as mulheres receberam alta. Em conclusão, os autores sugerem que a COVID-19 na gravidez está associada a casos mais graves de pneumonia. E o tratamento da inflamação pulmonar, na admissão, pode ajudar a controlar a pneumonia e, eventualmente, reduzir os riscos associados à mãe e ao recém-nascido.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Como não houve grupo controle, principal limitação do estudo, dois critérios não eram aplicáveis. Além disso, fatores de confusão não foram identificados. Segundo os autores, o tamanho amostral também é um fator limitante do estudo.

CORTICOSTEROIDES, LEFLUNOMIDA, HIDROXICLOROQUINA, METOTREXATO, MICOFENOLATO MOFETIL

COORTE \ *CHINA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram pacientes com doenças reumáticas, contatados por meio de uma pesquisa automatizada por telefone, para investigar sua suscetibilidade à COVID-19. Um total de 6228 pacientes com doenças reumáticas autoimunes foi incluído no estudo. A idade média dos pacientes foi de 45,9 (± 14,4) anos e havia mais pacientes homens (87%). A taxa geral de COVID-19 em pacientes com doença reumática autoimune foi de 0,43% (27 de 6228 pacientes). Foram identificadas 42 famílias nas quais a COVID-19 foi diagnosticada em pacientes com doença reumática A ou em um membro da família residente no mesmo endereço físico durante o surto. Nessas 42 famílias, a COVID-19 foi diagnosticada em 27 (63%) de 43 pacientes com doença reumática e em 28 (34%) de 83 de seus familiares sem doença reumática (OR 2,68; IC95% 1,14 a 6,27); p = 0,023). Pacientes com doença reumática que estavam tomando hidroxicloroquina apresentaram um risco menor de infecção por COVID-19 do que pacientes que tomavam outros fármacos antirreumáticos modificadores da doença (OR 0,09; IC95% 0,01 a 0,94; p = 0,044). Além disso, o risco de COVID-19 aumentou com a idade (OR 1,04; IC 95% 1,01 a 1,06; p = 0,0081). Os autores concluem que pacientes com doença reumática podem ser mais suscetíveis à COVID-19 do que a população geral.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Segundo os autores, por causa do pequeno número de pacientes com doença reumática que não tomaram medicação, não foi possível identificar se a vulnerabilidade à COVID-19 estava associada a doenças reumáticas ou a medicamentos antirreumáticos. O número de pacientes expostos à hidroxicloroquina foi pequeno e a menor incidência de COVID-19 observada em comparação com pacientes que tomaram outros medicamentos deve ser interpretada com cuidado. Outra limitação importante, citada pelos autores, diz respeito ao caráter observacional retrospectivo, uma vez que muitos pacientes podem não ter participado do estudo devido problemas relacionados à própria doença reumática.

DOXICICICLINA E HIDROXICLOROQUINA

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Pacientes em instituições de longa permanência (ILP) têm alto risco de contrair COVID-19, devido à idade avançada e múltiplas comorbidades. O objetivo desta análise é descrever os resultados após o uso da combinação de doxiciclina e hidroxicloroquina (DOXY e HCQ) em pacientes em alto risco com COVID-19 em ILP. Analisou-se os resultados clínicos de cinquenta e quatro (54) pacientes de alto risco que desenvolveram um súbito início de febre, tosse e falta de ar, foram diagnosticados ou suspeitos de ter COVID-19 e foram tratados com DOXY (100 mg PO BID por 7 dias) e HCQ [(i) 200 mg PO TID por 7 dias ou (ii) 400 mg PO BID por dia, depois 400 mg diariamente por 6 dias]. A recuperação clínica foi definida como uma resolução da febre e falta de ar, ou um retorno às configurações da linha de base para pacientes dependentes de ventilador. Nesta série de 54 pacientes, a idade média foi de 67 anos (intervalo 22–97 anos). Presume-se que 96% (*n* = 52) foram positivos para COVID-19 e 4% (n = 2) tiveram a infecção viral devido a características clínicas. Cerca de 85% (*n* = 46) dos pacientes apresentaram recuperação clínica, 6% (*n* = 3) morreram e 11% (*n* = 6) foram transferidos para hospitais devido à piora clínica. Todos os pacientes tornaram-se e permaneceram afebris dentro de 0-5 dias e a falta de ar foi resolvida ou retornou à linha de base com 0-6 dias após o início do tratamento. Ademais, 11% dos pacientes (*n* = 6) apresentaram melhora nas radiografias de tórax, e 30% (*n* = 16) não apresentaram melhora. Quanto a segurança, 93% (*n* = 50) não apresentaram efeitos colaterais de DOXY-HCQ, 2% (*n* = 1) tiveram uma convulsão e a HCQ foi imediatamente interrompida. Um total de 45 pacientes completaram a terapia combinada DOXY-HCQ, e todos se recuperaram clinicamente. Embora esse tamanho amostral seja pequeno (*n* = 54), os autores sugerem que a intervenção precoce com DOXY-HCQ pode melhorar o resultado clínico de pacientes com alto risco de COVID-19 que sofrem de sintomas moderados a graves em instituições de longa permanência. Os autores concluem que é urgentemente necessário um estudo clínico bem projetado para identificar a população de pacientes apropriada, otimizar o regime de dosagem e avaliar os efeitos colaterais da terapia combinada de DOXY-HCQ.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 6 de 10 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: a falta de diagnóstico de COVID-19 por meio de método diagnóstico válido; a inclusão de participantes na série não foi completa nem consecutiva; e não há informações sobre as instituições de longa permanência, onde os pacientes foram tratados.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de um relato de casos de dois pacientes com COVID-19 tratados com HCQ e que apresentaram eventos adversos. Caso 1: homem, 71 anos, com hipertensão e diabetes apresentou-se ao hospital com piora da respiração, tosse seca, fadiga e febre por três semanas. Na admissão,

estava afebril com frequência respiratória de 30, saturação de oxigênio de 95% na máscara, pressão arterial de 156/81 e frequência cardíaca de 86. A radiografia de tórax (RXT) mostrou comprometimento do espaço aéreo envolvendo o pulmão esquerdo. O eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal com complexos atriais prematuros. Os testes de laboratório não foram dignos de nota. O teste COVID-19 foi realizado e o paciente iniciou tratamento com azitromicina e cefepima. O paciente apresentou piora dos sintomas e, no dia seguinte, os exames laboratoriais revelaram: dímero D, ferritina, troponina, ácido láctico desidrogenase, proteína C reativa e glóbulos brancos elevados, além de teste de COVID-19 positivo. O paciente iniciou a HCQ, mas pouco tempo depois desenvolveu vários episódios de taquicardia ventricular não sustentada, e a HCQ foi interrompida, normalizando o ritmo cardíaco. Caso 2: Mulher, 56 anos, positiva para COVID-19, foi internada no hospital para tratamento adicional de febre, fadiga e falta de ar leve. Na admissão, apresentou sons pulmonares diminuídos bilateralmente, afebril, frequência respiratória de 18 com saturação de oxigênio 96% em ar ambiente, pressão arterial de 127/83 e frequência cardíaca de 81. A radiografia torácica mostrou infiltrado multifocal bilateral. O eletrocardiograma mostrou ritmo sinusal normal. Os testes laboratoriais estavam dentro da faixa de normalidade. Iniciou o tratamento com HCQ, azitromicina e cefepima. Logo após o início da terapia, a paciente começou a se queixar de náusea, vômito, cólicas abdominais graves e diarreia importante. A HCQ foi interrompida após dois dias, conforme solicitação da paciente, e seus sintomas melhoraram com os cuidados de suporte. Por fim, a paciente recebeu alta com azitromicina e cefdinir após melhora e resolução dos sintomas respiratórios. Os autores concluem que, atualmente, não há evidências de que qualquer terapia potencial tenha melhorado os resultados da doença. Até que novas evidências estejam disponíveis, a HCQ deve ser usada com extrema cautela. Todos os pacientes devem ser monitorados frequentemente com eletrocardiogramas.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 05 de 08 critérios foram atendidos. As características clínicas dos pacientes foram parcialmente descritas. O método utilizado para diagnosticar a infecção por SARS CoV-2 não foi descrito. As posologias dos fármacos citados no tratamento dos pacientes não foram informadas.

LOPINAVIR/RITONAVIR, ARBIDOL, OSELTAMIVIR E CLOROQUINA

SÉRIE DE CASOS \ *CHINA*

O objetivo do estudo é avaliar a associação entre o padrão de depuração de RNA de SARS-CoV-2 e as características clínicas em pacientes com COVID-19. O estudo retrospectivo coletou dados de pacientes admitidos em um hospital chinês. A infecção por SARS-CoV-2 foi confirmada pelo teste de RT-PCR. Um total de 267 pacientes foi incluído. A mediana de idade foi de 49 anos (IQR, 34-62 anos) e três pacientes eram adolescentes (idade < 16 anos). A maioria era do gênero masculino (121; 45,3%) e 24 (9,0%) eram fumantes. A mediana estimada para o período de incubação foi de 6 dias (IQR, 4-9 d), e o tempo mediano decorrido desde o início da doença até a admissão hospitalar foi de 4 dias

(IQR, 2-7). Do total, 105 (39,3%) apresentavam pelo menos uma comorbidade, sendo as principais hipertensão (21,3%) e diabetes (8,6%). Concentrações elevadas de dímero-D (60,3%) e procalcitonina (37,6%) foram observadas, além da diminuição da contagem de linfócitos (33,7%). De acordo com a gravidade da manifestação clínica e da imagem do tórax, 26 (9,7%) pacientes foram considerados leves, 197 (73,8%) moderados, 40 (15,0%) graves e 4 (1,5%) críticos. A maioria recebeu tratamento com antibióticos (75,3%) e oxigenoterapia (66,7%). Dois (1,4%) pacientes receberam ventilação mecânica e 22 (8,2%) foram admitidos na UTI. Vinte e nove (10,9%) foram tratados com corticosteroide. O lopinavir/ritonavir foi o medicamento antiviral mais utilizado (28,1%), seguido de arbidol (24,7%), oseltamivir (13,1%) e cloroquina (9,0%). Dentre os pacientes, 264 sintomáticos (99,6%) recuperaram-se e receberam alta hospitalar com um tempo mediano de internação de 18 dias (IQR, 13–25 d; variação, 6–46 d). Um paciente morreu sem apresentar depuração do RNA viral e 2 pacientes ainda positivos foram transferidos para outro hospital. A duração mediana da depuração de RNA viral após o início da doença foi de 12 dias (IQR, 8 a 16; máximo, 45 d), sendo que em 20,2% dos pacientes, ocorreu em 7 dias, 65,2% em 14 dias, 88,8% em 21 dias e 94,4% em 28 dias após o início da doença. Tanto na análise univariada quanto na multivariada por regressão de Cox, o tratamento com corticosteroides e lopinavir/ritonavir foram significativamente associados a atrasos na depuração do RNA viral. Os autores concluem que esses achados devem ser interpretados com cautela e mais estudos controlados e randomizados são necessários para confirmá-los.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 06/10 critérios foram atendidos. Não fica claro no artigo se a inclusão dos participantes foi completa. As informações demográficas sobre hospital são incompletas, pois não informa o país o qual pertence o local do estudo. As informações demográficas foram apresentadas parcialmente. Com exceção do diagnóstico de COVID-19 e o período de levantamento dos casos, os critérios de inclusão não foram descritos com clareza. Não há descrição sobre as posologias dos tratamentos propostos.

VARFARINA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se do caso de um homem de 78 anos com histórico de fibrilação atrial, em uso de varfarina, que havia recebido alta recentemente em um lar de idosos após se recuperar de uma pneumonia por COVID-19 ,apresentado ao pronto-socorro um mês depois com piora da falta de ar e tosse. Verificou-se que ele apresentava piora da insuficiência respiratória com múltiplos êmbolos pulmonares segmentares, apesar de estar em uso de varfarina. Ele necessitou de ventilação mecânica e foi iniciado metilprednisolona intravenosa (dose não mencionada) e anticoagulação terapêutica com enoxaparina (1mg/Kg 2x/dia). Nos dias seguintes, os requisitos de ventilação diminuíram, sendo extubado após uma duração total de intubação de cinco dias. Posteriormente, ele foi transferido para o andar médico e recebeu alta em uma semana depois. Os autores afirmam que este caso destaca o risco de complicações tromboembólicas retardadas em pacientes com COVID-19 e a necessidade

de identificar o subgrupo de pacientes com maior risco de tromboembolismo, que podem exigir anticoagulação por mais tempo. Destacam, por fim que o papel da heparina está sendo cada vez mais investigado em pacientes com infecção por COVID-19; no entanto, o papel de outros anticoagulantes, como a varfarina, ainda está por ser definido.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados. Como limitação, os autores não mencionam eventos adversos passíveis de acontecer, apesar de se tratar de um relato de caso de um evento adverso secundário à COVID-19, cuja discussão é exatamente sobre o tempo que ele pode tardar a se manifestar.

CLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Trata-se de uma revisão narrativa cujo objetivo é verificar os resultados experimentais relevantes da cloroquina (CQ) como antiviral, bem como sua farmacocinética (PK) e toxicidades, para sugerir um reposicionamento da CQ como medicamento candidato a profilaxia antiviral contra COVID-19. Dois pesquisadores verificaram independentemente os bancos de dados eletrônicos MEDLINE, Scopus, EMBASE, bioRvix, medRvix e Preprints.org. Mais de 30 ensaios terapêuticos usando CQ ou hidroxicloroquina (HCQ) para COVID-19 já foram registrados globalmente desde fevereiro de 2020. Uma revisão sistemática publicada recentemente com sete ensaios clínicos de CQ e HCQ para COVID-19, incluindo um relato chinês e dois estudos franceses, concluiu que os estudos publicados até momento foram mal desenhados com vários graus de viés, de modo que a evidência ainda é insuficiente para estabelecer a eficácia de qualquer droga. Porém, atualmente, existem protocolos planejados com dezenas de milhares de pacientes em todo o mundo para testar CQ e HCQ como profilaxia contra a COVID-19, incluindo estudo randomizado, duplo-cego, com 40.000 indivíduos, patrocinado pela Universidade de Oxford, a ser realizado na Ásia, Europa e África (NCT 04303507) e um estudo de terapia preventiva pós-exposição com 3000 participantes, lançado na América do Norte (NCT 04308668). Com base nas dosagens utilizadas para malária, artrite reumatoide e estudos de farmacocinéticas em animais, os autores propõem dois esquemas profiláticos para uso da CQ contra COVID-19: (i) CQ 8 mg/kg/ dia por 3 dias em casos pós-exposição, mas assintomáticos; e (ii) CQ 500 mg por dia como profilaxia crônica para indivíduos em áreas endêmicas ou ambientes com alto risco de exposição; reduzir para 250 mg por dia após 30 dias e continuar até que a ameaça de infecção seja diminuída. Os possíveis efeitos adversos do primeiro regime são: náusea, anorexia, dor abdominal, vômito, tontura, dor de cabeça, visão embaçada e prurido. Para o segundo regime, os efeitos poder ser: danos na retina, ocular e neurológico. Uma preocupação específica para o uso proposto em COVID-19 é a questão da potencial toxicidade cardíaca de CQ e HCQ relatada em pacientes com COVID-19. Os autores concluem que a CQ ou HCQ devem ser usadas apenas sob monitoramento rigoroso como parte de programas nacionais de emergência ou em ensaios clínicos contra a COVID-19.[12]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores fazem uma revisão bem estruturada e abrangente sobre o histórico do uso da cloroquina como antiviral, bem como sua farmacocinética (PK) e toxicidades, e, baseando-se nos estudos levantados, propõem dois regimes profiláticos contra COVID-19. No entanto, alertam que as evidências ainda não são suficientemente robustas para comprovar a eficácia da cloroquina contra COVID-19. Por fim, sinalizam que esforços não devem ser poupados para implantação de bons ensaios clínicos para avaliar de forma isenta o potencial profilático contra COVID-19.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Trata-se de uma revisão narrativa pulicada no formato de correspondência, na qual o autor discorre sobre os mecanismos de ação e um possível papel da cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento da COVID-19. Segundo os autores, a CQ e a HCQ foram lançadas em nosso vernáculo diário porque alguns acreditam, com base em dados básicos e clínicos muito limitados, que podem ser úteis na prevenção e/ou diminuição da gravidade da COVID-19. A CQ e HCQ têm propriedades bem conhecidas de serem bases fracas dipróticas que se acumulam preferencialmente em organelas ácidas (endolisossomos e aparelho de Golgi), neutralizando o pH luminal dessas organelas. Essas ações primárias da CQ e HCQ são responsáveis por seus efeitos antimaláricos, pois os parasitas da malária dependem de vacúolos digestivos ácidos para sobreviver. Da mesma forma, a desacidificação de endolisossomos e Golgi por CQ e HCQ pode bloquear a integração do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras porque o SARS-CoV-2 pode exigir um ambiente ácido para sua entrada e para sua capacidade de infectar as células hospedeiras. Além disso, a desacidificação de endolisossomos e Golgi pode regular negativamente a produção de citocinas pro-inflamatórias, atrasando ou impedindo a progressão a estágios críticos da COVID-19. No entanto, estudos modernos de biologia celular mostraram claramente que a desacidificação resulta em mudanças profundas na estrutura, função e posicionamento celular dos endolisossomos e Golgi, na sinalização entre essas organelas e outras organelas celulares e nas funções celulares. Assim, os autores concluem que o estudo dos possíveis efeitos terapêuticos da CQ e da HCQ contra a COVID-19 deva ocorrer concomitantemente com estudos que monitorem a biologia celular, com possíveis alterações sobre as organelas. Além disso, os resultados clínicos, incluindo inflamação e imunomodulação, devem ser considerados, especialmente se forem utilizados cronicamente e/ou profilaticamente.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, o autor aprofunda a discussão dos mecanismos celulares de ação da CQ e HCQ e, em relação ao tratamento da COVID-19, alertam que ainda não há evidências robustas que sustentem sua utilização, seja para tratamento como para profilaxia. Para que esses efeitos sejam comprovados, são necessários ensaios clínicos desenhados para tal.

IVERMECTINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *ÍNDIA*

A Ivermectina é um conhecido anti-helmíntico e também possui efeito de imunomodulação de resposta do hospedeiro. Isso ocorre pela ativação de neutrófilos, aumento das concentrações de proteína C reativa e interleucina-6. Obteve-se resultado da Ivermectina *in vitro* na eliminação do coronavírus. Ainda não se sabe o mecanismo exato que esse medicamento atua contra o SARS-CoV-2, mas sugere-se que esse efeito esteja relacionado a inibição das importinas alfa/beta1, que é um transportador nuclear de proteína. Até o momento, somente estudos *in vitro* têm demonstrado a eficácia da ivermectina contra o SARS-CoV-2 e, embora muitos estudos clínicos tenham se iniciado, nenhum foi concluído. Estes estudos estão nas seguintes fases: um estudo de fase I (NCT04343092), quatro estudos de fase II (NCT04381884, NCT04374279, NCT04374019, NCT04351347), dois estudos de fase II/III (NCT04360356, NCT04345419) e dois de fase III (NCT04351347, NCT04382846). Ainda se desconhece sobre as propriedades farmacocinéticas e as interações medicamentosas da ivermectina, embora quando se compara esse medicamento com outras opções farmacoterapêuticas para o tratamento da infecção por COVID-19, aparentemente apresenta vantagens. Os efeitos adversos associados à hidroxicloroquina (lesão da retina irreversível, prolongamento do intervalo QT, miopatia e neuropatia) ou à combinação lopinavir + ritonavir (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia) não são observados em pacientes em uso de ivermectina. Além disso, é importante levar em consideração o custo-efetividade do tratamento com ivermectina, pois este é bem mais barato que os antivirais e antimicrobianos, quando usados com a hidroxicloroquina. Os autores concluem que a partir dessas lacunas e dos méritos da ivermectina, torna-se imperativo que os ensaios clínicos com este medicamento sejam realizados em pacientes de COVID-19. A partir desses estudos, é possível compreender também se esse medicamento pode proporcionar efeito benéfico em pacientes que já desenvolveram complicações devido a essa infecção.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers* 6/6 foram contemplados. A opinião dos autores foi descrita de forma clara e objetiva. Os autores reiteram sobre a importância de realizar estudos clínicos a fim de avaliar a eficácia e segurança da ivermectina

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *HOLANDA*

Esta revisão fornece uma visão geral das evidências atuais sobre a terapia com hidroxicloroquina (HCQ) em pacientes com COVID-19 e discute diferentes estratégias para a terapia profilática com este fármaco (ou seja, pré-infecção, pós-exposição e pós-infecção). Inicialmente, os autores discutem sobre os efeitos antivirais da HCQ e seu mecanismo de ação, e em seguida, abordam a eficácia terapêutica limitada da HCQ em pacientes sintomáticos com COVID-19. Em particular, são discutidos os possíveis efeitos cardíacos da HCQ, incluindo prolongamento do intervalo QT e arritmias. Com base nessas

informações, os autores apresentam recomendações sobre quais medidas preventivas devem ser tomadas ao administrar profilaticamente a HCQ, incluindo o monitoramento cardíaco, por meio de eletrocardiograma (ECG). Segundo os autores, embora o tratamento com a HCQ até agora não tenha mostrado benefício terapêutico em pacientes com COVID-19, seu uso profilático pode ser benéfico. Destacam que um grande número de estudos clínicos está planejado para resolver esse problema, e muitos deles se encontram em andamento. Alertam, contudo, que, dados os conhecidos efeitos prolongadores do intervalo QT da HCQ, seu uso profilático pode potencialmente induzir arritmias fatais, principalmente em pacientes com doença cardiovascular preexistente e em uso de outros medicamentos prolongadores do intervalo QT. Destacam, além disso, que uma certa porcentagem da população carrega variantes genéticas que favorecem o prolongamento do intervalo QT induzido pela HCQ, e isso pode ser mais relevante em pacientes do sexo feminino. Com base nessas informações, os autores recomendam, por fim, o monitoramento cardíaco por ECG durante tratamento com HCQ.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Uma leitura crítica permite observar que os autores, embora tragam uma vasta revisão da literatura sobre a HCQ, não mencionam a estratégia utilizada para selecionar os artigos incluídos nesta publicação. Considera-se que as discussões apresentadas pelos autores estão coerentes com as referências científicas apresentadas. Em relação ao potencial efeito profilático da HCQ, os próprios autores alertam que ainda não existem evidências robustas que comprovem tal efeito, e que aguardam os resultados de outros ensaios clínicos randomizados sobre esse tópico.

VITAMINA D

ESTUDO OBSERVACIONAL ECOLÓGICO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Sabe-se que o vírus SARS-CoV-2 causa uma gama ampla de gravidade da COVID-19 em humanos, abrangendo, desde casos completamente assintomáticos, até casos fatais. As razões por trás dessa diversidade, geralmente não são compreendidas. Existem algumas evidências de que a vitamina D pode ter um efeito protetor contra a COVID-19. Neste sentido, os autores decidiram analisar dados em todos os países da Europa, a fim de determinar se a deficiência de vitamina D está associada a uma maior taxa de mortalidade da população por COVID-19. Para tal, foram selecionadas informações publicadas nos últimos 10 anos no *European Journal of Endocrinology* sobre a população adulta, de ambos os sexos, com idades entre 40 e 65 anos ou mais, e que incluíam a discriminação da prevalência de deficiência de vitamina D, e não apenas seu valor médio. Para determinar o número de mortes por COVID-19, os autores recuperaram os dados de cada país europeu na base de dados da Universidade John Hopkins. A análise de correlação de Pearson foi realizada nos dados obtidos. Além disso, foi realizada análise de regressão para ajustar a taxa de mortalidade pela estrutura etária de cada país. Como resultados, os autores descreveram que 10 países possuíam um conjunto de dados que atendiam os critérios de inclusão estabelecidos, e foram analisados neste estudo. A deficiência grave de vitamina D foi definida como uma concentração de 25-hidroxi-vitamina D menor que 25 nmol / L (10 ng / dL).

A análise de correlação de Pearson mostrou que a deficiência severa de vitamina D está fortemente e significativamente correlacionada com as mortes por COVID-19 por milhão de habitantes (com r = 0,76, *p* = 0,01 [IC95% 0,25–0,81]). A correlação permaneceu significativa, mesmo após o ajuste para a estrutura etária da população (coeficiente de correlação parcial r = 0,76 e *p* = 0,03). Além disso, com o passar do tempo, esta correlação se fortaleceu e o coeficiente r aumentou sistematicamente. Como conclusão, os autores acreditam existir uma forte correlação entre a prevalência de grave deficiência de vitamina D e a taxa de mortalidade por COVID-19 nos países europeus, que se fortalece ao longo do tempo. Neste sentido, os autores recomendam aos médicos que examinem universalmente a deficiência de vitamina D e recomendam uma investigação mais aprofundada da suplementação de vitamina D em estudos controlados e randomizados, que podem levar a um possível tratamento ou prevenção eficaz contra a COVID-19.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de estudos ecológicos. Em leitura crítica, observou-se que os autores descreveram brevemente os métodos utilizados para obtenção dos dados analisados. Em adição, não há informação detalhada sobre as análises estatísticas utilizadas. Embora os autores tenham ajustado a taxa de mortalidade pela estrutura etária de cada país, é possível que outros fatores de confusão importantes não tenham sido considerados nas análises. Os próprios autores alertam que os achados deste estudo ecológico, por si só, não significam necessariamente que baixos níveis de vitamina D aumentem a taxa de mortalidade por COVID-19, ou que níveis normais de vitamina D diminuam a mortalidade; destacam que outras variáveis podem influenciar tais achados e que mais estudos são necessários para confirmar essas observações. Dessa forma, recomenda-se cautela na interpretação dos resultados aqui apresentados.

TOCILIZUMABE, ANAKINRA, EMAPALUMABE, ÁCIDO MICOFENÓLICO, INFLIXIMABE, ETANERCEPT, INIBIDORES DE PROTEOSSOMA E PLERIXAFOR

REVISÃO NARRATIVA \ *ITÁLIA*

Nesse estudo, os autores revisaram algumas terapias utilizadas no controle da síndrome da tempestade de citocinas em pacientes com COVID-19. Tocilizumabe: Um relatório preliminar sobre 21 casos críticos de COVID-19 sugere eficácia do tratamento com recuperação mais rápida e menor risco de morte para pacientes tratados, enquanto nenhuma toxicidade foi associada à terapia (um ou no máximo duas doses). O tempo da administração parece ser crucial, pois o tocilizumabe pode ser mais eficiente se administrado antes da indicação usual. Anakinra: Em um pequeno estudo aberto, o fármaco anakinra foi testado como agente preventivo de ventilação mecânica em 9 pacientes hospitalizado por COVID-19 moderado a grave. Foi descrita melhora em marcadores de fluxo de oxigênio e inflamação no sangue sem toxicidade significativa . Em uso crônico, Anakinra pode determinar a reação no local da injeção e infecção como os principais efeitos colaterais. Emapalumabe: Ainda não foi testado

contra a COVID-19. Os autores acreditam que essa terapia pode neutralizar a reação hiperimune de pacientes com COVID-19. Ácido micofenólico: Demonstrou atividade *in vitro* contra MERS-CoV. Ainda não foi avaliado contra SARS-CoV-2. Infliximabe, etanercept, inibidores de proteossoma, plerixafor: Os autores acreditam que essas terapias têm potencial para tratar a COVID-19. Em conclusão, os autores relatam a importância de estudos cuidadosos sobre as terapias para melhorar as lesões pulmonares devido às reações hiperimunes dos pacientes com COVID-19, levando em consideração o cronograma de administração e a ação imunossupressora desses medicamentos.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre o uso de terapias contra a síndrome da tempestade de citocinas, ocasionadas pelas infecções por coronavírus. Percebe-se que o artigo está bem estruturado e detalhado, no entanto, os autores não relatam como, onde e quais foram os critérios para seleção dos artigos incluídos nesse estudo. Vale ressaltar que poucos ensaios clínicos com pacientes diagnosticados com COVID-19 foram mencionados nesse artigo.

REFERÊNCIAS

1. Zhu Y, Teng Z, Yang L, Xu S, Liu J, Teng Y, *et al.* **Efficacy and Safety of Remdesivir for COVID-19 Treatment: An Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.22.20136531. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/06/29/2020.06.22.20136531.abstract
2. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M, Mulot M, Mahamat-Saleh Y. **Hydroxychloroquine and mortality risk of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of human comparative studies**. June 19th 20202. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20133884
3. S Pati and T Houston. **Assessing the risk of seizures with chloroquine or hydroxychloroquine therapy for COVID-19 in persons with epilepsy**. Epilepsy Research 165 (2020) 106399. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106399
4. Bhandari S, Singh A, Sharma R, Rankawat G, Banerjee S, Gupta V, *et al.* **Characteristics, treatment outcomes and role of hydroxychloroquine among 522 COVID-19 hospitalized patients in Jaipur City: an epidemio-clinical study**. JAPI. 2020; 68. Disponível em: https://www.japi.org/v2c474c4/characteristics-treatment-outcomes-and-role-of-hydroxychloroquine-among-522-covid-19-hospitalized-patients-in-jaipur-city-an-epidemio-clinical-study
5. Sbidian E, Josse J, Lemaitre G, Meyer I, Bernaux M, Gramfort A, *et al.* **Hydroxychloroquine with or without azithromycin and in-hospital mortality or discharge in patients hospitalized for COVID-19 infection: a cohort study of 4,642 in-patients in France**. 18:19. Available from: https://doi.org/10.1101/2020.06.16.20132597
6. San-Juan R, Barbero P, Fernández-Ruiz M, *et al.* **Incidence and clinical profiles of COVID-19 pneumonia in pregnant women: A single-centre cohort study from Spain**. EClinicalMedicine 23 (2020) 100407
7. Zhong J, Shen G, Yang H, *et al.* **COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study**. The Lancet Rheumatology (2020) Doi: https://doi.org/10.1016/ S2665-9913(20)30227-7
8. Ahmad I, Alam M, Saadi R, Mahmud S, Saadi E. **Doxycycline and Hydroxychloroquine as Treatment for High-Risk COVID-19 Patients: Experience from Case Series of 54 Patients in Long-Term Care Facilities**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.18.20066902. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/22/2020.05.18.20066902.abstract
9. Abdelmaseih R, Abdelmasih R, Hasan M, Tadepalli S, Patel J. **Serious adverse events associated with hydroxychloroquine amidst COVID-19 pandemic: case series and literature review**. Cureus. 2020;12(6): e8415. Disponível em: https://doi.org/10.7759/cureus.8415.
10. Chen X, Zhu B, Hong W, Zeng J, He X, Chen J, *et al.* **Associations of clinical characteristics and treatment regimens with viral RNA shedding duration in patients with COVID-19**. International Journal of Infectious Diseases. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.091.
11. Garg A, Goyal S, Patel P. **A Case of COVID-19 Infection With Delayed Thromboembolic Complication on Warfarin**. Cureus. 2020 Jun 26;12(6):e8847. doi: 10.7759/cureus.8847.
12. Chang R, Sun WZ. **Repositioning chloroquine as antiviral prophylaxis against COVID-19: potential and challenges**. Drug Discovery Today. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.06.030.

13. Chen X, Geiger JD. **Janus sword actions of chloroquine and hydroxychloroquine against COVID-19**. Cell Signal. 2020 Jul 3:109706. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109706.
14. Gupta D, Sahoo AK, Singh A. **Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid 19**. Braz J Infect Dis [Internet]. 2020 Jun 28; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32615072
15. Offerhaus JA, Wilde AAM, Remme CA, Prophylactic (hydroxy)chloroquine in COVID-19: potential relevance for cardiac arrhythmia risk, Heart Rhythm (2020), doi: https://doi.**org/10**.1016/j.hrthm.2020.07.001.
16. Pugach I Z & Pugach S. **Strong Correlation Between Prevalence of Severe Vitamin D Deficiency and Population Mortality Rate from COVID-19 in Europe**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20138644.
17. Scala S, Pacelli R. **Fighting the Host Reaction to SARS-COv-2 in Critically Ill Patients: The Possible Contribution of Off-Label Drugs**. Front. Immunol. 11:1201. Doi: 10.3389/fimmu.2020.01201
18. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 29: página 1-página 73.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (8 de julho de 2020)**. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04459286/Nigeria	Antiparasitário e antiviral	Nitazoxanida e atazanavir/ritonavir	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	07/07/2020	Obafemi Awolowo University; University of Liverpool; African Centre of Excellence for Genomics of Infectious Diseases; Oyo State Ministry of Health
2	NCT04460183/Reino Unido	Antiviral	RESP301, a Nitric Oxide generating solution	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	07/07/2020	Thirty Respiratory Limited
3	NCT04460105/País não declarado	Anticorpo monoclonal	Lanadelumab	Placebo	Ainda não recrutando	07/07/2020	Shire; Takeda Development Center Americas (TDCA)
4	NCT04459325/ Federação Russa	Medicamento para fibrose cística	Dornase Alfa	Tratamento padrão	Recrutando	07/07/2020	AO GENERIUM
5	NCT04459676/Brasil	Tratamento potencial para doenças fibróticos	Tratamento padrão + ANG-3777	Tratamento padrão + placebo	Ainda não recrutando	07/07/2020	Angion Biomedica Corp; CTI Clinical Trial and Consulting Services
6	NCT04460651/País não declarado	Suplemento de dieta	Icosapent ethyl (IPE)	Placebo	Ainda não recrutando	07/07/2020	Estudios Clínicos Latino América; Amarin Pharma Inc.
7	NCT04458948/EUA	Antimalárico e antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina e azitromicina	Sem comparador	Ativo, não recrutando	07/07/2020	University of New Mexico
8	NCT04459702/EUA	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples; Antiviral	Hidroxicloroquina e azitromicina; Ritonavir; Lopinavir	Hidroxicloroquina e azitromicina	Ainda não recrutando	07/07/2020	ProgenaBiome; Big Corona Ltd.
9	NCT04459247/India	Suplemento de dieta	Vitamina D	Sem suplementação	Recrutando	07/07/2020	Postgraduate Institute of Medical Education and Research
10	NCT04460443/Egito	Antiviral	Sofosbuvir; Ribavirina	Sofosbuvir	Ainda não recrutando	07/07/2020	Tanta University

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, Aberto, Randomizado de Eficácia e Segurança de Acalabrutinibe com os Melhores Cuidados de Suporte Versus os Melhores Cuidados de Suporte em Participantes de Pesquisa Hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 - DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
113	22/06/20	Estudo Randomizado Duplo-cego de Ruxolitinibe em pacientes com Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
114	22/06/20	Estudo de Fase 2, Multicêntrico, Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Segurança e a Eficácia de ANG-3777 em Pacientes Hospitalizados com Pneumonia por COVID-19 Confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
115	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
116	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo- Iamspe
117	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo- SES/SP
118	25/06/20	I4V-MC-KHAA- Estudo de Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, de Grupos Paralelos de Baricitinibe em Pacientes com Infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula- SP
119	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
120	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
121	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
122	29/06/20	PDY16879:- Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
123	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP
124	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.